

Legemidler i praksis

Bruk av psykofarmaka – bør serumkonsentrasjonen kontrolleres?

Psykiatrisk behandling er i stor grad basert på kliniske vurderinger, og målbare biologiske parametere finnes ikke. Psykofarmaka har stor interindividuell farmakokinetisk variabilitet, ofte langsamt innsettende effekt og gir relativt hyppig plagsomme bivirkninger. Mange pasienter følger doseringsanvisningen dårlig. Bruk av serumkonsentrasjonsmålinger kan derfor være svært nyttig som en del av kvalitetssikringen ved farmakoterapi ved psykiske lidelser.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Solveig Andersen

Helge Refsum

helge.refsum@diakonsyk.no
Psykofarmakologisk avdeling

Lars Tanum

Avdeling for forskning og undervisning

Diakonhjemmet Sykehus
0319 Oslo

Pasienter medisinert med samme dose av et gitt legemiddel kan ha svært ulik respons. Variasjon i forholdet mellom dose og respons skyldes forskjeller i farmakokinetikk og farmakodynamikk (fig 1). Serumkonsentrasjoner oppnådd etter inntak av en gitt dose legemiddel er vist å variere svært mye, ofte med en faktor på 10–20 ganger; i ekstreme tilfeller med en faktor på 100 (1, 2). Denne interindividuelle variasjonen innebærer at standarddosering hos noen pasienter vil gi en legemiddelkonsentrasjon forbundet med optimal respons, mens andre vil få en lav, ineffektiv eller høy, toksisk konsentrasjon. En serumkonsentrasjonsmåling gir et mål på legemidlets farmakokinetiske parametere hos den enkelte pasient. Pasienten kan dermed få en dosering tilpasset de faktiske farmakokinetiske forhold.

Ved samme serumkonsentrasjon kan det foreligge vesentlig variasjon i klinisk effekt. En slik variasjon av de farmakodynamiske forhold kan ikke avsløres direkte med en serumkonsentrasjonsmåling. Tester for re-

septorsammensetning kan, i likhet med cytokrom P-450-genotyping, som allerede er tilgjengelig (3), bli et supplement i arbeidet for optimal og individualisert medikamentell behandling.

Referanseområder

Serumkonsentrasjonen gir et indirekte mål på konsentrasjon av psykofarmaka på virkestedet (4), i dette tilfellet sentralnervesystemet. Det er ikke praktisk mulig å måle konsentrasjoner av psykofarmaka i hjernen, men slike målinger kan gjøres i cerebrospinalvæske i forskningssammenheng.

Ved måling av serumkonsentrasjoner relateres den målte konsentrasjonen til et konsentrasjonsområde hvor legemidlet vanligvis har god terapeutisk effekt. For enkelte psykofarmaka er det etablert en slik klar sammenheng, best dokumentert for litium, men også for valproat, karbamazepin, trisykliske antidepressiver, lavdosenevroleptika (perfenazin, haloperidol og zukloperitoxol), klorpromazin, klozapin og olanzapin (4–6). For slike legemidler anvendes ofte begrepet terapeutisk konsentrasjonsområde. For legemidler hvor konsentrasjonsområdene foreløpig er mer tentative, foretrekkes begrepet referanseområde.

Publiserte terapeutiske konsentrasjonsområder og referanseområder er fastsatt på bakgrunn av ulike metoder og kan variere noe mellom ulike laboratorier (7). Referanseområdene for bruk av psykofarmaka kan variere for ulike indikasjoner. For legemidler med aktive metabolitter som bidrar med betydelig terapeutisk effekt, bør referanseområdet og konsentrasjonsmålingene omfatte nivå av både moderstoff og aktiv metabolitt.

Indikasjoner

Serumkonsentrasjonsmåling av psykofarmaka er aktuelt når konsentrasjonen vil gi klinisk relevant informasjon (ramme 1). Klinikerne bør på forhånd ha gjort seg opp en mening om den potensielle nytten en slik måling kan ha for pasienten. Bruk av serumkonsentrasjonsmåling er særlig aktuelt for legemidler med smal terapeutisk bredde, dvs. der forskjellen mellom konsentrasjonen som gir ønsket klinisk effekt og konsentrasjonen som gir bivirkninger, er liten, for legemidler med godt etablert sammenheng mellom konsentrasjon og bivirkninger og/eller effekt og for legemidler med stor farmakokinetisk variabilitet. Enkelte pasientgrupper kan ha særlig nytte av konsentra-

sjonsmålinger, blant annet barn, eldre, gravide, ammende, pasienter som har problemer med dosering, pasienter som tar flere legemidler samtidig og pasienter med nedsatt organfunksjon.

Analyse av legemiddelkonsentrasjonen i serum kan være en engangsundersøkelse for den enkelte pasient, fordi serumkonsentrasjonen gir et mål på pasientens evne til å absorbere, distribuere, metabolisere og eliminere det aktuelle legemidlet. Gjentatte målinger hos samme pasient kan være nyttig ved mistanke om sviktende etterlevelse, bivirkninger, terapivikt, endring i somatisk status eller endring i medisinerings. Mange pasienter opplever dessuten gjentatte målinger som motiverende og betryggende, noe som kan bidra til bedre behandlingsrespons.

Sviktende behandlingsetterlevelse (compliance) kan føre til forverret og/eller forlenget sykdomsforløp. Studier har vist at pasienter som behandles med antipsykotiske eller antidepressive midler, i gjennomsnitt bare tar henholdsvis 58 % og 65 % av de foreskrevne legemidlene (8). Grad av etterlevelse er avhengig av blant annet sykdommens alvorlighetsgrad, legemiddel, legemiddelformulering, behandlingsvarighet, behandlingsnivå, familieforhold, sykdomsinnsikt, samtidig stoffmisbruk, pasienten selv og behandlende lege (9). Serumkonsentrasjonsmålinger er et objektivt hjelpemiddel for å vurdere etterlevelse. En enkeltmåling vil lett kunne vise om en pasient har tatt legemidlet i det hele tatt. En serumkonsentrasjonsmåling kan også gi grunnlag for å vurdere om legemidlet tas uregelmessig eller i mindre eller større doser enn det som er foreskrevet.

Når sannsynligheten for alvorlige bivirkninger og toksiske reaksjoner er stor, kan en måling vise om en pasient har en så høy serumkonsentrasjon at dosereduksjon bør vurderes. Mange psykofarmaka har bivirknin-

! Hovedbudskap

- Serumkonsentrasjonsmålinger av psykofarmaka er et hjelpemiddel ved vurdering og kvalitetssikring av medikamentell behandling av psykiske lidelser
- Slike målinger gir mulighet for mer individuell dosering
- Målingene gir informasjon om pasientens evne til å absorbere, distribuere, metabolisere og eliminere legemidler

ger som likner symptomer på sykdommen de er ment å behandle. En serumkonsentrasjonsmåling kan da være nyttig for å vurdere om bivirkningene skyldes høy serumkonsentrasjon eller underliggende sykdom, farmakodynamiske forhold (høy reseptorsensitivitet) og/eller øvrig medisinering.

Ofta brukes flere legemidler samtidig i behandlingen av en og samme lidelse, og mange pasienter behandles for flere lidelser (10). To legemidler som i utgangspunktet kan kombineres, kan unntaksvis gi kraftigere utslag. Legemidler kan påvirke hverandres effekt ved å innvirke på kinetikk og/eller dynamikk. Serumkonsentrasjonsmålinger kan avdekke om kombinasjon med andre legemidler medfører endring i konsentrasjonen og antyde hvor stor dosejustering som ev. er påkrevd.

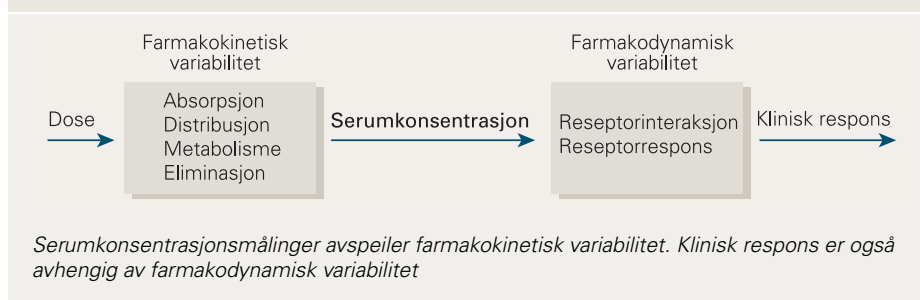
Mange psykiatriske pasienter blir ikke bra til tross for behandling med psykofarmaka. En enkelt serumkonsentrasjonsmåling kan klargjøre hvorvidt slik terapivikt skyldes subterapeutisk serumkonsentrasjon pga. sviktende etterlevelse eller endret farmakokinetikk. Mangel på effekt av et legemiddel til tross for adekvat behandlingstid med serumkonsentrasjoner innenfor anbefalte referanseområder kan skyldes farmakodynamiske forhold, for eksempel endret reseptorsammensetning, eller at det aktuelle legemidlets virkningsmekanisme ikke er relevant for patofysiologien bak pasientens plager.

Farmakokinetiske parametere hos barn og eldre kan ha betydelige avvik sammenliknet med voksne. Generelt er utskillingen redusert, og endringer i farmakokinetiske parametere kan skje raskt. Farmakodynamiske parametere er også ofte ulike. Dette skyldes blant annet forandringer i organers responsivitet og reseptorfunksjon. I tillegg er evnen til å tolerere bivirkninger og kommunisere legemiddeffekter ofte redusert. Mangel på kunnskap om farmakodynamiske og farmakokinetiske forhold gjør tolking av serumkonsentrasjoner vanskelig hos barn og eldre, men slike målinger kan likevel være av verdi.

Mange legemidler får endret farmakokinetikk under et svangerskap pga. fysiologiske graviditetsforandringer, noe som kan medføre behov for doseendringer (11). Gravide skal generelt behandles med laveste effektive dose for å begrense eksponering av fosteret. Det er samtidig viktig å opprettholde den terapeutiske effekten hos kvinnen, da psykiatrisk sykdom under graviditet kan være skadelig for både mor og foster. Måling av serumkonsentrasjoner under svangerskap vil reflektere de svangerskapsinduserte forandringene av farmakokinetiske parametere og gi mulighet for bedre tilpasset dosering.

Mengden legemiddel som passerer over i morsmelken er avhengig av flere faktorer, den viktigste er konsentrasjon av legemidlet i morens plasma (12). Også under amming er det ønskelig at laveste effektive dose velges for å begrense eksponeringen av barnet. Det kan derfor være fornuftig å måle serum-

Figur 1



konsentrasjonen hos moren for å sikre at dosen ikke er unødvendig høy. Usikkerhet og mangelfull dokumentasjon omkring sikkerheten ved bruk av legemidler under graviditet og amming fører til at mange gravide og ammende vegrer seg for å ta medisiner i disse periodene (11). Ved funn av lave serumkonsentrasjoner under svangerskap og amming bør derfor både etterlevelse og farmakokinetiske endringer vurderes.

Pasienter med nedsatt organfunksjon, for eksempel som følge av alvorlig leversykdom, nyresykdom, hjertesvikt, stoffskiftesykdommer og mage- og tarmsykdommer, har ofte avvikende farmakokinetiske forhold. Slike pasienter må ha legemiddeldoser tilpasset sin somatiske sykdom, og serumkonsentrasjonsmålinger vil kunne antyde hvor stor dosejustering som ev. er påkrevd.

Ved mistanke om intoksikasjon med psykofarmaka kan serumkonsentrasjonsbestemmelser av mistenkte stoffer bekrefte eller avkreftede agens og ev. fastslå alvorlighetsgrad av forgiftningen. Ved akutte forgiftninger er det ofte nok med én prøve forutsatt at det har gått tilstrekkelig lang tid siden inntaket skjedde, men i enkelte tilfeller anbefales flere prøver for å forsikre at konsentrasjonen er fallende.

Analyse av serumkonsentrasjon av psykofarmaka har stor forskningsmessig interesse. Bruk av serumkonsentrasjonsmålinger i klinisk praksis kan avsløre nye farmakokinetiske egenskaper hos legemidler. Målinger hos barn, gravide, ammende, somatisk syke og eldre vil gi verdifull informasjon om legemidlenes farmakokinetiske egenskaper hos individer som normalt ekskluderes fra kontrollerte kliniske forsøk. Nye farmakokinetiske interaksjoner vil kunne oppdages hos pasienter som får kombinasjonsterapi.

Kostnadseffektivitet

Det er foreløpig ikke tilstrekkelig studert hvorvidt utstrakt bruk av konsentrasjonsmålinger av psykofarmaka er gunstig i et helseøkonomisk perspektiv. Det er til nå ikke utført kontrollerte studier der man direkte sammenlikner behandlinger med og uten bruk av serumkonsentrasjonsmålinger. Legemidler i ATC-gruppe N (nervesystemet) er kostnadmessig i dag den største gruppen og den tredje største i antall definerte døgn-doser (DDD) (13). Forskning på kostnadsef-

ektiviteten av serumkonsentrasjonsmåling som del av kvalitets sikring av den farmakologiske behandlingen av psykiatriske lidelser, bør derfor utføres.

Prøvetaking

Ved prøvetaking for analyse av serumkonsentrasjoner av legemidler er det viktig at blodprøven tas på en måte som gir mest mulig klinisk betydningsfulle svar. Blodprøven bør tas etter at konsentrasjonen av legemidlet har nådd likevekt (steady state), dvs. etter en periode tilsvarende ca. fem halveringstider for det aktuelle legemidlet ved peroral dosering. Fordi mange psykofarmaka har lang halveringstid (> 24 timer), vil det i mange tilfeller være nødvendig å vente ca. en uke fra behandlingsstart eller siste doseendring til prøven tas. Ved mistanke om bivirkninger eller mangelfull etterlevelse kan prøver tatt på et tidligere tidspunkt også gi verdifull informasjon. Ved bruk av depotinjeksjoner tar det anslagsvis tre doseintervaller før likevekt oppnås.

Konsentrasjoner av legemidler varierer gjennom doseringsintervallet. En vanlig feilkilde er prøvetaking på feil tidspunkt i forhold til doseinntak, noe som kan gi kuns-

Ramme 1

Indikasjoner for analyse av serumkonsentrasjoner

- Vurdering av effekt
- Etterlevelse (compliance)
- Bivirkninger
- Polyfarmasi
- Interaksjoner
- Terapivikt
- Barn og eldre
- Svangerskap
- Amming
- Nedsatt organfunksjon
- Somatisk sykdom
- Forgiftninger
- Forskning

tig lave eller kunstig høye verdier. Prøvetaking anbefales vanligvis like før inntak av neste dose (medikamentfastende), fordi konsentrasjonene da viser minst variasjon. For psykofarmaka med lang halveringstid (> 24 timer) forventes stabile konsentrasjoner gjennom store deler av doseringsintervallet. Det spiller derfor relativt liten rolle om prøven tas 12 eller 24 timer etter siste dose, så lenge de første timene etter tablettinntak unngås. Ved konsentrasjonsmåling av intramuskulær depotmedikasjon anbefales prøvetaking like forut for neste injeksjon.

Litteratur

1. Burke MJ, Preskorn SH. Therapeutic drug monitoring of antidepressants. Cost implications and relevance to clinical practice. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 147–65.
2. Eilers R. Therapeutic drug monitoring for the treatment of psychiatric disorders. Clinical use and cost effectiveness. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 442–50.
3. Johansen PW, Bergan S, Rootwelt H et al. Individualisert farmakoterapi basert på P-450 (CYP)-genotyping. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 2781–3.
4. Ulrich S, Schrödter I, Partscht G et al. Therapeutisches drug-monitoring von psychotropen Pharmaka. *Psychopharmakotherapie* 2000; 7: 2–14.
5. Mitchell PB. Therapeutic drug monitoring of psychotropic medications. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 303–12.
6. Perry PJ. Therapeutic drug monitoring of antipsychotics. *Psychopharmacol Bull* 2001; 35: 19–29.
7. Wilson JF. Survey of reference ranges and clinical measurements for psychoactive drugs in serum. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 243–7.
8. Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv* 1998; 49: 196–201.
9. Demyttanare K, Enzlin P, Dewe W et al. Compliance with antidepressants in a primary care setting. Beyond lack of efficacy and adverse events. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 30–3.
10. Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP. Therapeutic drug monitoring of olanzapin: the combined effect of age, gender, smoking and comedication. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 46–53.
11. Loebstein R, Koren G. Clinical relevance of therapeutic drug monitoring during pregnancy. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 15–22.
12. Nordeng H, Bergsholm YK, Böhler E et al. Overgang av selektive serotoninreopptakshemmere til morsmelk. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 199–203.
13. Rytter E, Håberg M. Forbruk av psykofarmaka ved psykiatriske sykehus i Norge 1991–2000. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 768–71.